

No English title available.

Patent Number: NL6809942

Publication date: 1970-01-14

Inventor(s):

Applicant(s):

Requested Patent: ☐ NL6809942

Application Number: NL19680009942 19680712

Priority Number (s): NL19680009942 19680712

IPC Classification: C07C; C07D; A61K27/00

EC Classification: C07C57/58, C07C59/52, C07C59/64, C07C59/72, C07C149/40, C07D309/10, C07D309/12, C07F9/535B

Equivalents:

Abstract

Data supplied from the **esp@cenet database - 12**

BEST AVAILABLE COPY



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6 8 0 9 9 4 2
Aanvulling bij: O.A.68.00251.

Klasse 12 o 11 (12 o 21; 12 q 21; 12 q 30;

12 q 31; 124 bf 7 d; 124 bg 12 b; 124 bg 12 b 3;
124 bg 14 c; 124 ha 2 c; 30 h 32 b; 124 cb 7; 124 cb 9;
124 mf 2 m 3 d 3 d). C 07 c 63/52 // A 61 k 27/00.Indieningsdatum: 12 juli 1968,
24 uur.

Datum van terinzagelegging: 14 januari 1970.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Syntex Corporation, Panama, PanamaGemachtigde: Octrooibureau Vriesendorp & Gaade (Ir. C. M. R. Davidson c.s.)
Dr. Kuiperstraat 6, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: geen.

Korte aanduiding: "Werkwijze ter bereiding van nieuwe verbindingen
en van preparaten, die deze verbindingen bevatten".

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van nieuwe verbindingen, die nuttig zijn als ontstekings tegengaande, analgetische, anti-pyretische en anti-pruritische middelen en van nieuwe tussenprodukten daarvan en op methoden voor de toepassing van deze middelen bij ontstekingen, pijn, pyrexia en pruritis.

De volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen verbindingen zijn derivaten van 2-naftylazijnzuur, een verbinding, die kan worden weergegeven door de formule 3 van het formuleblad.

De arabische cijfers en het symbool α geven de hierin toegepaste plaatsen aan in de nomenclatuur van 1-naftylazijnzuurderivaten.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrek-

king op een methode voor het behandelen van ontstekingen, pijn, pyrexia en pruritis en daarmee verband houdende toestanden door toediening van een werkzame hoeveelheid van een 2-naftylazijnzuurderivaat, zoals hieronder nader aangegeven of het overeenkomstige amide, ester, hydroxaminezuur of zuuradditiezout daarvan, welk zout is afgeleid van een farmaceutisch

aanvaardbare niet-giftige base.

De nuttige 2-naftylazijnzuurderivaten kunnen worden weergegeven door de formules 1 en 2, waarin

de groepen R_1 en R_2 de ene waterstof, de andere waterstof, een methyl-, ethyl- of difluormethylgroep is of R_1 en R_2 tezamen genomen methyleen, halogeemmethyleen of ethyleen voorstellen;

R_3 alkyl, trifluormethyl, fluor, chloor, hydroxy, een gebruikelijke hydrolyseerbare ester, oxyether of thioethergroep voorstelt; R_4 en R_5 elk een alkylgroep, fluor, chloor, hydroxy, een gebruikelijke hydrolyseerbare ester, oxyether of thioether voorstellen, op voorwaarde dat wanneer van R_4 of R_5 de ene hydroxy, oxyether of thioether is, de andere de identieke groep is of een alkylgroep, fluor, chloor of een gebruikelijke hydrolyseerbare ester en

de overeenkomstige amiden, esters, hydroxaminezuren en farmaceutisch aanvaardbare additiezouten daarvan.

Onder "alkylgroep" worden verstaan koolwaterstofgroepen met 6 of minder koolstofatomen van laag mol.gewicht met rechte of vertakte keten, zoals de methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert.butyl-, pentyl-, hexylgroep en dergelijke.

Onder "alkoxygroep" wordt verstaan een koolwaterstofethergroep met 6 of minder koolstofatomen met rechte of vertakte keten, onder andere de methoxy-, ethoxy-, 2-propoxy-, propoxy-, butoxy- 3-pentoxygroep en dergelijke. Onder "alkoxymethyloxygroep" worden verstaan door één alkoxygroep gesubstitueerde methylethergroepen; voorbeelden van alkokymethyloxygroepen zijn onder andere de methoxymethyloxy-, ethoxymethyloxy-, isopropoxymethyloxygroep en dergelijke.

Onder "alkylthiogroep" worden verstaan koolwaterstofthioethergroepen met 6 of minder koolstofatomen met rechte of vertakte keten, onder andere de methylthio-, ethylthio-, propylthio-, 2-propylthio-, 2-butylthio-, pentylthio-, 3-hexylthiogroep en dergelijke.

Onder "alkoxymethylthiogroep" worden verstaan met één alkoxygroep gesubstitueerde methylthioethergroepen, zoals de methoxymethylthio-, ethoxymethylthio-, 2-propoxymethylthiogroep en dergelijke.

Onder "haloгеenmethyleengroep" worden verstaan mono- of dihaloгеenmethyleengroepen, waarin het haloгеen fluor of chloor is. De haloгеenmethylenen, die de voorkeur verdienen, zijn onder andere fluormethyleen, difluormethyleen, fluorchloormethyleen en chloormethyleen.

Met "gebruikelijke hydrolyseerbare ester" worden hier die hydrolyseerbare estergroepen aangeduid, die gewoonlijk in de techniek worden gebruikt, bij voorkeur die welke zijn afgeleid van koolwaterstofcarbonsuren of de zouten ervan. De uitdrukking "koolwaterstofcarbonzuur" heeft zowel betrekking op gesubstitueerde als ongesubstitueerde koolwaterstofcarbonsuren. Deze zuren kunnen geheel verzadigd zijn of wisselende mate van verzadigdheid bezitten (met inbegrip van aromatische zuren), kunnen een rechte of vertakte keten of een cyclische structuur bezitten en bevatten bij voorkeur 1 - 12 koolstofatomen. Bovendien kunnen zij gesubstitueerd zijn door functionele groepen, zoals bijvoorbeeld een hydroxygroep, een alkoxygroep met tot 6 koolstofatomen, een acyloxygroep met tot 12 koolstofatomen, nitro, amino, haloгеen en dergelijke, gebonden aan het koolwaterstofskelet. Voorbeelden van gebruikelijke hydrolyseerbare esters, die bij de werkwijze volgens de uitvinding kunnen worden toegepast zijn

acetaat, propionaat, butyraat, valeraat, caproaat, enanthaat, caprylaat, pelargonaat, acrylaat, undecenoaat, fenoxycetaat, ben-zoaat, fenylacetaat, trimethylacetaat, t-butylacetaat, trimethylhexanoaat, cycloheptylacetaat, cyclopropionaat, adamantoon, bicyclo[2.2.2]octylcarboxylaat, glycolaat, methoxycetaat, hemisuccinaat, hemidipaat, aminoacetaat, N,N-diethylaminoacetaat, piperidinoacetaat, β -chloorpropionaat, en dergelijke.

Onder "oxyether" worden hier verstaan de ethergroepen, die gewoonlijk in de techniek worden gebruikt, bij voorkeur die afgeleid van rechte, vertakte, cyclische en aromatische koolwaterstoffen met 1 - 12 koolstofatomen en oxoheterocyclische koolwaterstoffen met 3 - 12 koolstofatomen. Deze koolwaterstoffen zijn al of niet verzadigd en zijn

eventueel gesubstitueerd door gro-epen, zoals de hydroxy-, alkoxy-, halogeen-, alkylthiogroep en dergelijke. Voorbeelden van oxyethers zijn onder andere de alkoxy-, difluormethoxy-, alkoxymethyloxy-, tetrahydrofuran 2'-yloxy-, tetrahydropyran 2'-yloxy-, 4'-alkoxytetrahydropyran 4'-yloxygroep en dergelijke.

Onder "thioether" worden hier verstaan de ethergroepen, die gewoonlijk in de techniek worden gebruikt, bij voorkeur, die welke zijn afgeleid van rechte, vertakte, cyclische en aromatische koolwaterstoffen met 1 - 12 koolstofatomen. Deze koolwaterstoffen zijn al of niet verzadigd en zijn eventueel gesubstitueerd door groepen zoals de hydroxy-, alkoxy-, alkylthio-, halogeengroep en dergelijke. Voorbeelden van thioethers zijn onder andere de alkylthio-, difluormethylthio-, alkoxymethylthiogroep en dergelijke.

De uitvinding omvat tevens de bereiding van de overeenkomstige amiden, ethers, hydroxyaminezuren en de zuuradditie-zouten van de volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen 2-naftylazijn-zuren.

Wanneer de verbindingen van de formules 1 en 2 gesubstitueerd zijn door de tetrahydrofuran 2'-yloxy-, tetrahydropyran 2'-yloxy-, 4'-alkoxytetrahydropyran 4'-yloxy-, alkoxymethyloxy- of alkoxymethylthiogroep wordt aan de amiden, esters, hydroaminezuren of additie-zouten van de verbindingen van de formules 1 en 2 de voorkeur gegeven.

De amiden van de volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen nieuwe verbindingen zijn afgeleid van gebruikelijke basen, zoals ammoniak, methylemine, ethylamine, methylethylamine, dimethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, N-ethylpiperazine, morfoline, isopropylamine, aniline, N-methylcyclopentylamine en dergelijke. De amiden worden op gebruikelijke wijze bereid, bijvoorbeeld door behandeling van het naftylazijnzuurderivaat met thionylchloride, fosforpentachloride en dergelijke, gevolgd door behandeling van het verkregen zuurchloride van het naftylazijnzuurderivaat met een overmaat van de gebruikelijke base, zoals ammoniak of een amine.

De esters worden eveneens op gebruikelijke wijze bereid, zoals door bereiding van het zuurchloride van het 2-naftyl-

azijnzuurderivaat, waarna men het zuurchloride laat reageren met een alkanol, zoals methanol, ethanol en dergelijke of door behandeling van het 2-naftylazijnzuurderivaat met een diazoalkaan, bijvoorbeeld diazomethaan, diazoethaan en dergelijke, of door behandeling van het 2-naftylazijnzuur met een alkanol met 1 - 12 koolstofatomen, bijvoorbeeld methanol, ethanol, butanol of 3-pentanol, bij aanwezigheid van een zure katalysator, zoals boortrifluoride, p-tolueensulfonzuur of dergelijke.

De hydroxaminezuurderivaten worden bereid door de 2-naftylazijnzouresterderivaten te behandelen met hydroxylamine (gewoonlijk in de vorm van het chloorwaterstofzout) bij aanwezigheid van een base, zoals natriummethoxyde, in een alkanoloplosmiddel, zoals methanol, ethanol en dergelijke.

De additiezouten worden op gebruikelijke wijze bereid uit farmaceutisch aanvaardbare niet-giftige basen, met inbegrip van metaalzouten, zoals natrium, kalium, calcium, aluminium en dergelijke, alsmede organische aminezouten, zoals triethylamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, lysine, arginine, histidine, cafeïne, procaine, N-ethylpiperidine, hydrabamine en dergelijke.

Van de verbindingen van de formules 1 en 2 volgens de uitvinding (zoals hierboven aangegeven) wordt de voorkeur gegeven aan die derivaten, waarin van de groepen R_1 en R_2 de ene waterstof is en de andere waterstof, methyl, ethyl of difluormethyl is, of waarin R_1 en R_2 tezamen genomen methyleen of difluormethyleen zijn; R_3 fluor, chloor, methyl, ethyl, isopropyl, trifluormethyl, acetoxy, methoxy, difluormethoxy, methoxymethyloxy, 4'-methoxytetrahydropyran 4'-yloxy, methylthio, difluormethylthio, difluormethylthio of methoxymethylthio voorstelt en R_4 en R_5 elk fluor, chloor, methyl, ethyl, isopropyl, acetoxy, methoxy, difluormethoxy, methoxymethyloxy, 4'-methoxytetrahydropyran 4'-yloxy, methylthio, difluormethylthio of methoxymethylthio voorstellen, op voorwaarde, dat wanneer de groepen R_4 of R_5 de ene methoxy, difluormethoxy, methoxymethyloxy, 4'-methoxytetrahydropyran 4'-yloxy, methylthio, difluormethylthio of methoxymethylthio is, de andere de identieke groep of methyl, ethyl, isopropyl, fluor, chloor of acetoxy is en aan de overeenkomstige amiden, esters, hydroxaminezuren en de farmaceutisch aanvaardbare additiezouten daarvan.

Wanneer van R_1 en R_2 de ene waterstof is en de andere methyl, ethyl, of difluormethyl komen de onderhavige 2-naftylazijnzuurderivaten voor als een paar enantiomorfen.

De volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen 2-naftylazijnzuurderivaten, die enantiomorfen zijn, kunnen worden toegediend als mengsels van enantiomorfen of als gesplitste enantiomorfen. De optische isomeren kunnen op gebruikelijke wijze worden gesplitst, zoals door selectieve, biologische ontleding of door de bereiding van diastereo-isomeerzouten van de 2-naftylazijnzuurderivaten met een alkaloid, zoals cinchonidine of kinine en het scheiden van de diastereo-isomeren door gefractioneerde kristallisatie. De gescheiden diastereo-isomeerzouten worden met zuur gesplitst, waarbij men de respectievelijke optische isomeren van de 2-naftylazijnzuurderivaten verkrijgt. De bereiding van elk van de optische isomeren of enantiomorfen van de volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen 2-naftylazijnzuurderivaten wordt door de onderhavige uitvinding omvat. In sommige gevallen kan het ene enantiomorf een grotere ontstekingen tegengaande, analgetische, an-ti-pyretische en anti-pruritische werkzaamheid vertonen dan het andere enantiomorf.

De bovengenoemde verbindingen bezitten een hoge therapeutische waarde bij de behandeling van verschillende toestanden, die worden gekenmerkt door pijn, zoals post-operatieve ~~s/~~ toestanden, post-traumatische, post-partumtoestanden, dysmenorrhea, brandwonden, arthritis, jicht, kneuzingen, scheurwonden, neuralgiën, neuritis en hoofdpijnen. In die gevallen, waarbij de bovengenoemde toestanden met pijn gepaard geande ontsteking, pyrexia en pruritis omvatten, geven de onderhavige verbindingen bij zoogdieren zowel verlichting van de hoofdverschijnselen als van de ermee samenhangende verschijnselen. Bovendien zijn de volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen verbindingen nuttig voor de behandeling van ontstekingen, pyrexia, pruritis en andere syndromen daarvan op zichzelf, zoals die welke voortkomen uit allergische reacties, reumatoïde arthritis, beenbreuk, kiespijn, infecties met bacteriën en virussen, scheurwonden, kneuzingen, schaafwonden en trauma.

De methode voor orale toediening, die de voorkeur verdient, is de toepassing van een dagelijks doseringsdieet, dat aan de graad van de aandoening kan worden aangepast. In het algemeen wordt een

dagelijkse dosis tussen 0,01 mg en 20 mg werkzame verbinding per kg
lichaamsgewicht van het zoogdier toegepast. De meeste aandoeningen reageren
op een behandeling bestaande uit een dosis van de orde van 0,5 tot 5 mg/kg
lichaamsgewicht/dag. Voor een dergelijke orale toediening wordt een
5 farmaceutisch aanvaardbaar, niet-giftig preparaat gevormd, door daarin
de normaal gebruikte excipientia op te nemen. Geschikte farmaceutische
excipientia zijn onder andere de niet-giftige farmaceutisch aanvaardbare
dragers, zoals zetmeel, glucose, lactose, dextrose, saccharose, mannitol,
sorbitol, gelatine, mout, rijst, bloem, krijt, silicagel, magnesiumcarbo-
10 n aat, magnesiumstearaat, natriumstearaat, glyceryl, monostearaat, natrium-
chloride, talk, tapemelkpoeder, glycerol, propyleenglycol, water, ethanol
en dergelijke. Deze preparaten worden in de vorm gebracht van oplossingen,
suspensies, tabletten, pillen, capsules, poeders, preparaten, die vertraagd
vrijkomen en dergelijke. Bovendien kunnen deze verbindingen worden toege-
15 diend tezamen met andere medicijnen, afhankelijk van de bepaalde ziekte,
die wordt behandeld.

De volgens de uitvinding verkregen verbindingen
kunnen op verscheidene nieuwe wijzen worden bereid. Bij een dergelijke
werkwijze gebruikt men 5-gesubstitueerde 1-tetralonen en deze werkwijze
20 kan worden weergegeven door het reaktieschema A.

De verbindingen van de formule a, 1-tetra-
londerivaten, worden verhit met twee of meer equivalenten van een dialkyl-
carbonaat, zoals diethylcarbonaat, bij aanwezigheid van een of meer equi-
valenten van een alkalimetaalhydride, zoals natriumhydride, kaliumhydride
25 en dergelijke in een koolwaterstofoplosmiddel, zoals hexaan, cyclohexaan,
heptaan, iso-octaan, benzeen, toluen, xyleen en dergelijke, waarbij men
de overeenkomstige 2-alkoxycarbonyl 1-tetralonderivaten verkrijgt. Deze
laatststen worden in een koolwaterstofoplosmiddel behandeld met een alkali-
metaalhydride; daarna worden de verkregen produkten behandeld met een
30 α -halogeenzijnzurenester, zoals ethyl α -broomacetaat, methyl α -jood-
acetaat en dergelijke, waarbij men de overeenkomstige 2-alkoxycarbonyl
2(alkoxycarbonylmethyl) 1-tetralonderivaten verkrijgt. Deze worden gehy-
drolyseerd met waterig zuur, zoals mengsels van zoutzuur, zwavelzuur,
p-tolueenzuur en dergelijke in water, waarbij men de overeenkomstige
35 2(carboxymethyl) 1-tetralonderivaten verkrijgt. Deze worden gereduceerd

met een reductiemiddel, zoals natriumboorhydride, lithiumboorhydride of met 1 equivalent waterstof bij aanwezigheid van een platinekatalsator of dergelijke, waarbij men de overeenkomstige 1-hydroxy 1.2.3.4-tetrahydro 1-naftylazijnzuurderivaten verkrijgt, die worden gehydrogenolyséerd door behandeling met een equivalente hoeveelheid waterstof bij aanwezigheid van een hydrogeneringskatalysator, zoals platina, palladium en dergelijke, waarbij men de overeenkomstige 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuurderivaten verkrijgt. Deze verbindingen worden met gebruikelijke middelen veresterd, zoals met een alkanol bij aanwezigheid van voortrifluoride en daarna gedehydrogeneerd door verhitten met palladiumhoutschoolkatalysator op temperaturen van 180°C of hoger, waarbij men de overeenkomstige 2-naftylazijnzuuresterderivaten verkrijgt. Deze laatstgenoemde verbindingen worden door gebruikelijke hydrolyse, zoals door behandeling met een methanolische oplossing van 5 % natriumhydroxyde in water, tot de overeenkomstige verbindingen van de formule b, 2-naftylazijnzuurderivaten, gehydrolyseerd.

Digesubstitueerde tetralonen van de formule c (zie reaktieschema B) worden eveneens bij de bovengenoemde werkwijze gebruikt ter bereiding van digesubstitueerde 2-naftylazijnzuurderivaten van de formule d, waarin R_4 en R_5 de hierboven aangegeven betekenis hebben.

Door behandeling van de 2-alkoxycarbonyl 1-tetralonderivaten (bereid volgens de hierboven beschreven werkwijze) met een alkalimetaalhydride en daarna met een α -halogeencarboxzuurester, zoals methyl α -broompropionaat en dergelijke verkrijgt men de overeenkomstige 2-alkoxycarbonyl 2(α -alkoxycarbonylalkyl)1-tetralonderivaten. Deze verbindingen kunnen op de hierboven beschreven wijze worden gehydrolyseerd, gereduceerd, gehydrogenolyséerd, veresterd en dehydrogeneerd, waarbij men de overeenkomstige 2-naftyl α -alkylazijnzuurderivaten verkrijgt.

De 1-tetralonen van de formules a en c zijn hetzij bekend, hetzij worden rechtstreeks op gebruikelijke wijze uit gesubstitueerde naftalenen bereid. Bij één methode, bijvoorbeeld worden gesubstitueerde naftalenen gereduceerd met 2 mol. equivalent waterstof bij aanwezigheid van een platinakatalysator, waarbij men het overeenkomstige gesubstitueerde tetraline verkrijgt (hydrogenering van de ongesub-

stitueerde ring heeft voorkeur plaats). Vervolgens wordt het gesubstitueerde tetraline geoxydeerd met chroomtrioxyde in ijsazijn of 8N zwavelzuur, waarbij men de overeenkomstige gesubstitueerde 1-tetralonen verkrijgt. Vóór de toepassing van de bovengenoemde methoden worden vrije hydroxy- en thiogroepen door verethering beschermd. Deze groepen kunnen na het voltooiën van de werkwijze door hydrolyse in waterig zuur worden teruggevormd.

De naftalenen, die worden gebruikt voor de bereiding van de tetralonen van de formules a en c kunnen worden weergegeven door de formules e en f, waarin R_3 , R_4 en R_5 de hierboven aangegeven betekenis hebben.

De naftalenen van de formules e en f zijn bekend of worden op gebruikelijke wijze bereid. 1.2-Dialkyl gesubstitueerde naftalenen, de naftalenen van de formule b, waarin R_4 en R_5 een alkylgroep zijn, kunnen bijvoorbeeld worden bereid uit het overeenkomstige 2-alkyl 1-tetralon of 1-alkyl 2-tetralon door deze laatsten te behandelen met een equivalent van een alkylmagnesiumbromide in een ether, waarbij men het overeenkomstige 1.2-dialkyl 3.4-dihydronaftaleen verkrijgt, dat door verhitten met palladium-op-houtskoolkatalysator wordt gedehydrogeneerd en het overeenkomstige 1.2-dialkylnaftaleen geeft. De reductie van 2-alkyl 1-tetralon of 1-alkyl 2-tetralon met natriumboorhydride, gevolgd door dehydrogenering, geeft het overeenkomstige 2-alkyl 1-hydroxynaftaleen of 1-alkyl 2-hydroxynaftaleen. Door verhitten van deze hydroxynaftalenen met een alkylmercaptan onder druk bij ongeveer 180°C , verkrijgt men de overeenkomstige alkylthionaftalenen; zij kunnen op gebruikelijke wijze worden gehydrolyseerd. Deze thio- en hydroxyalkylnaftalenen worden op gebruikelijke wijzen veretherd en veresterd. Door behandeling van 2-alkyl 1-tetralonen of 1-alkyl 2-tetralonen met fosforpentachloride, gevolg door dehydrogeneren door verhitten aan een terugvloeiakoeler met 2.3-dichloor 5.6-dicyaan 1.4-benzochinon (DDQ) in xyleen, verkrijgt men de overeenkomstige 2-alkyl 1-chloornaftalenen en 1-alkyl 2-chloornaftalenen. Een 1-alkyl 2-fluornaftaleen wordt uit een 1-alkyl 2-tetralon bereid door dit laatste met natriumboorhydride te reduceren, waarbij men de overeenkomstige hydroxyverbinding verkrijgt en behandeling van deze verbinding met 1(N,N-diethylamino) 2-chloor 1.1.2-trifluoretheen in

methyleenchloride. Het verkregen 1-alkyl 2-fluortetraline wordt afgescheiden en gedehydrogeneerd door aan een terugvloeikoeler verhitten met DDQ in xyleen, waarbij men het 1-alkyl 2-fluornaftaleen verkrijgt. Op soortgelijke wijze bereidt men 2-alkyl 1-fluornaftaleen uit het overeenkomstige 2-alkyl 1-tetralon. Met de bovenstaande methoden kunnen andere gesubstitueerde naftalenen uit andere bekende al of niet gesubstitueerde 1- of 2-tetralonen worden bereid.

Een andere methode, waarmee de verbindingen van de formules 1 en 2 kunnen worden bereid, is beschreven in de Amerikaanse octrooiaanvraag 608.997, waarbij men gesubstitueerde 2-tetralonen behandelt met een of meer equivalenten van een 1-alkoxycarbonylalkylideentrifenyfosforaan, zoals 1-methoxycarbonylethylideentrifenyfosforaan in een etheroplosmiddel of aromatisch koolwaterstofoplosmiddel, waarbij men het overeenkomstige gesubstitueerde 2.2(1-alkoxycarbonylalkylideen)tetraline verkrijgt. Bij verhitten met palladium-op-houtskoolkatalysator op een temperatuur tussen 175 - 225°C geeft dit laatstgenoemde het overeenkomstige 2-naftylazijnzuresterderivaat.

Voor dit doel bereidt men het 1-alkoxycarbonylalkylideentrifenyfosforaanreagens door het trifenyfosfine te laten reageren met een α -halogeencarbonzurester, zoals methyl α -broomacetaat, ethyl α -joodpropionaat en dergelijke in benzeen of diethylether, gevolgd door behandeling met een base, zoals natriumhydride.

Gesubstitueerde 2-tetralonen van de formules g en h, waarin R_3 , R_4 en R_5 de hierboven aangegeven betekenis hebben, kunnen bij de hier onmiddellijk bovenbeschreven werkwijze worden gebruikt voor de bereiding van de verbindingen van de formules 1 en 2. De gesubstitueerde 2-tetralonen van de formules G en H zijn bekend en worden op bekende wijze bereid. Een 2-tetralon wordt bijvoorbeeld bereid door het overeenkomstige 1-tetralon te behandelen met butylnitriet in ether, gevolgd door veresteren van het verkregen 2-oximino 1-tetralon met azijnzuuranhydride, in azijnzuur, waarbij men het overeenkomstige gesubstitueerde 2-acetylimino 2-tetralon verkrijgt. De acetyliminosubstituent wordt met water bij aanwezigheid van palladium tot een acetylaminosubstituent gereduceerd. Daarna wordt de ketogroep met natriumborhydride tot een hydroxygroep gereduceerd. Het gesubstitueerde 2-acetylamino 1-hydroxy-

amino 1-hydroxyterpineen wordt vervolgens met ijsazijn behandeld, bij aanwezigheid van sterk zwavelzuur, waarbij men het overeenkomstige gesubstitueerde 2-tetralon van de formule g of h verkrijgt.

Bij de uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding, die de voorkeur verdient, zijn de uitgangsstoffen niet gesubstitueerd met trifluormethyl-, difluormethoxy-, difluormethylthio-, alkoxymethyloxy-, alkoxymethylthio-, tetrahydropyran 2'-yloxy-, tetrahydrofuran 2'-yloxy- of 4-alkoxytetrahydropyran 4'-yloxy-groepen, maar werden dergelijke groepen veeleer als een van de laatste trappen in het 2-naftaleenazijnzuurderivaat ingevoerd.

De additie van een alkylsubstituent aan de α -plaats (ten opzichte van de azijnzuurketen) ter verkrijging van de 2-naftyl α -alkylazijnzuurderivaten is naar keuze, maar wanneer de additie nodig is, wordt zij uitgevoerd na de bereiding van de α -ongesubstitueerde 2-naftylazijnzuurderivaten, bereid op de hierboven beschreven wijze. De invoering van de α -alkylsubstituenten kan worden weergegeven door het reactieschema C, waarin R_3 de hierboven aangegeven betekenis heeft.

De verbindingen van de formule j worden behandeld met een alkalimetaalhydride in een etheroplosmiddel en daarna met een alkylhalogenide, zoals methyljodide, waarbij men de overeenkomstige verbindingen van de formule K, 2-naftyl α -alkylazijnzuuresterderivaten, verkrijgt.

Deze laatsten kunnen worden gehydrolyseerd door aan een terugvloeiakoeler verhitten in een basische waterige oplossing, waarbij men de overeenkomstige 2-naftyl α -alkylazijnzuurderivaten verkrijgt.

De α -alkylsubstituenten worden op dezelfde wijze ingevoerd in andere 2-naftylazijnzuurderivaten, die digesubstitueerd zijn op de plaatsen 5 en 6. Voor de uitvoering van de bovengenoemde werkwijze worden hydroxygroepen en thiogroepen veretherd en carboxygroepen veresterd, waardoor deze tegen aantasting tijdens de werkwijze worden beschermd. Dergelijke beschermde groepen kunnen na de werkwijze door hydrolyse worden teruggevormd.

De invoering van andere substituenten aan het α -koolstofatoom van de azijnzuurgroep is eveneens naar keuze, maar wanneer

zij wordt uitgevoerd, geschiedt dit bij voorkeur na de bereiding van de 2-naftylazijnzuren-derivaten. Vóór de volgende werkwijze worden vrije hydroxy- en thiogroepen en vrije carboxygroepen door verethering, respectievelijk verestering beschermd.

De α -difluormethylgroep kan worden ingevoerd door behandeling van een β -naftylazijnzurenesterderivaat met een alkalimetaal of alkalimetaalhydride in een dialkylcarbonaat, zoals diethylcarbonaat, waarbij men het overeenkomstige 2-naftyl α -alkoxycarbonylazijnzuren-derivaat verkrijgt. Dit laatste wordt behandeld met chloordifluormethaan en een alkalimetaalalkoxyde, zoals kalium t-butoxyde, in een ether oplosmiddel, bij voorkeur 1,2-dimethoxyethaan, waarbij men het overeenkomstige α -alkoxycarbonyl α -difluormethyl-derivaat verkrijgt, dat na hydrolyseren het overeenkomstige 2-naftyl α -carboxy α -difluormethylazijnzuren-derivaat geeft. Deze verbinding wordt gedecarboxyleerd door verwarmen op een temperatuur tussen 30 en 150°C tot de ontwikkeling van kooldioxyde ophoudt, waarbij men het overeenkomstige 2-naftyl α -difluormethylazijnzuren-derivaat verkrijgt.

Ook kan de α -alkylsubstituent worden ingevoerd door het bovengenoemde 2-naftyl α -alkoxycarbonylazijnzurenesterderivaat te behandelen met een mol.equivalent van een alkalimetaalhydride in een koolwaterstofoplosmiddel, en daarna met een alkylhalogenide, waarbij men het overeenkomstige 2-naftyl α -alkylazijnzuren-derivaat verkrijgt.

De α,α -difluormethyleengroepen wordt ingevoerd door een 2-naftylazijnzurenesterderivaat te behandelen met twee of meer equivalente ethylformiaat en drie of meer equivalent van een alkalimetaalhydride in een koolwaterstofoplosmiddel, waarbij men het overeenkomstige α,α -hydroxymethyleenderivaat verkrijgt. Dit laatste wordt behandeld met een mol.equivalent van een alkalimetaalhydride en een equivalent chloor, waarbij men het overeenkomstige α -chloor α -formyl-derivaat verkrijgt. Dit wordt geoxydeerd met chromtrioxyde in ijsazijn of 8N zwavelzuur, waarbij men het overeenkomstige α -chloor α -carboxy-derivaat verkrijgt, dat wordt gedecarboxyleerd door verhitten op ongeveer 100°C, waarbij men het overeenkomstige 2-naftyl α -chloorazijnzurenesterderivaat verkrijgt, dat met een alkalimetaalhydroxyde in een alkanol aan een terugvloeiakoeler wordt verhit en het overeenkomstige 2-naftyl α -hydroxyazijnzuren-derivaat

geeft. Dit wordt op gebruikelijke wijze tot het overeenkomstige 2-naftyl α -hydroxyazijnzuuresterderivaat veresterd en vervolgens op de hierboven beschreven wijze geoxydeerd, waarbij men het overeenkomstige α -oxoderivaat verkrijgt. Dit laatste wordt aan een terugvloei-
5 verhit met 1 equivalent difluormethylideentriphenylfosforaan in een koolwaterstofoplosmiddel, waarbij men het overeenkomstige 2-naftyl α,α -difluormethyleenazijnzuuresterderivaat verkrijgt. Het overeenkomstige α,α -fluorchloormethyleenderivaat wordt bereid door toepassing van chloorfluormethylideentriphenylfosforaan inplaats van difluormethylideentriphenylfosforaan.
10

Difluormethylideentriphenylfosforaan wordt bereid door verhitten van natriumchloordifluoracetaat aan een terugvloei-
koeler met triphenylfosfine in dimethylformamide. Op dezelfde wijze wordt
15 chloorfluormethylideentriphenylfosforaan bereid door toepassing van natriumdichloorfluoracetaat.

De α,α -chloormethyleengroep kan worden ingevoerd door een 2-naftyl α,α -hydroxymethyleenazijnzuuresterderivaat te behandelen met fosforpentachloride in een koolwaterstofoplosmiddel. De α,α -fluormethyleengroep kan worden ingevoerd door een 2-naftyl α,α -hydroxymethyleen-
20 azijnzuuresterderivaat te tosyleren met p-tolueensulfonylchloride in een koolwaterstofoplosmiddel en vervolgens het verkregen tosylaat te behandelen met een alkalimetaalfluoride, zoals natriumfluoride. Door toepassing van een alkalimetaalchloride bij de bovengenoemde werkwijze, verkrijgt men het overeenkomstige α,α -chloormethyleenderivaat.

De α,α -methyleengroep wordt ingevoerd door een 2-naftylazijnzuuresterderivaat te behandelen met formaldehyd of paraformaldehyd en een alkalimetaalalkoxyde in dimethylsulfoxyde. De α,α -ethyleengroep wordt ingevoerd, door een 2-naftyl α,α -methyleenazijnzuuresterderivaat aan een terugvloei-
25 koeler te verhitten met dijoodmethaan bij aanwezigheid van een zink-koper koppel in een etheroplosmiddel.

De verbindingen, die een trifluormethylgroep bevatten, worden bij voorkeur uit de overeenkomstige methyl-gesubstitueerde 2-naftylazijnzuuresterderivaten bereid door deze laatsten met chloor-
30 en fosfortrichloride te behandelen bij aanwezigheid van licht, waarbij men de overeenkomstige trichloormethylderivaten verkrijgt, die met antimoon-

Voorbeeld I

Een mengsel van 18 g 5-methoxy 1-tetralon, 60 g diethylcarbonaat, 2,5 g natriumhydride en 200 ml toluen wordt 5 uur op 60°C verwarmd. Het mengsel wordt gekoeld, door toevoeging van 200 ml 1N zoutzuur aangezuurd en vervolgens met benzeen geëxtraheerd. De extracten worden gecombineerd, met water tot neutraal gewassen en boven natriumsulfaat gedroogd. Het mengsel, dat 5-methoxy 2-ethoxycarbonyl 1-tetralon bevat, wordt b-i-j kamertemperatuur met 2,5 g natriumhydride behandeld en vervolgens wordt 20 g ethyl α -broomacetaat toegevoegd; vervolgens laat men het mengsel 12 uur bij kamertemperatuur staan. Het mengsel wordt verdund en met methyleenchloride geëxtraheerd. De extracten worden gecombineerd, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het residu, dat 5-methoxy 2-ethoxycarbonyl 2(ethoxycarbonylmethyl) 1-tetralon bevat, wordt 24 uur in 200 ml 6N zoutzuur aan een terugvloekoeler verhit en daarna wordt het terugvloeimengsel ingedampt. Het residu, dat 5-methoxy 2(carboxymethyl) 1-tetralon bevat, wordt gereduceerd door het te behandelen met 8 g natriumboorhydride in 200 ml ethanol; vervolgens wordt het mengsel met 100 ml 3N zoutzuur aangezuurd en met methyleenchloride geëxtraheerd. De extracten worden gecombineerd, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het residu, dat 5-methoxy 1-hydroxy 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuur bevat, wordt gehydrogenolyseerd in azijnzuur met 1 mol.equivalent waterstof bij aanwezigheid van 300 mg 5 % palladium-op-bariumsulfaat; het mengsel wordt vervolgens gefiltreerd en ingedampt. Het residu, dat 5-methoxy 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuur bevat, wordt in 200 ml diethylether met 4 g diazomethaan veresterd. Het mengsel wordt met azijnzuur verdund en ingedampt. Het veresterde residu wordt gedehydrogeneerd door het aan 1 g 10 % palladium-op-houtskool toe te voegen en het verkregen mengsel 6 uur op 200°C te verhitten. Het gekoelde mengsel wordt met 200 ml chloroform verdund, gefiltreerd en ingedampt, waarbij men methyl 5-methoxy 2-naftylacetaat verkrijgt.

Op dezelfde wijze bereidt men

methyl 6-methyl 5-fluor 2-naftylacetaat,
methyl 6-methyl 5-methoxy 2-naftylacetaat,
methyl 5-chloor 6-methyl 2-naftylacetaat,

- methyl 5.6-dichloor 2-naftylacetaat,
 methyl 5-fluor 6-methoxy 2-naftylacetaat,
 methyl 5-methoxy 6-fluor 2-naftylacetaat,
 methyl 5.6-dimethyl 2-naftylacetaat,
 5 methyl 5.6-dimethoxy 2-naftylacetaat,
 methyl 5-chloor 6-methoxy 2-naftylacetaat,
 methyl 5-methyl 6-chloor 2-naftylacetaat,
 methyl 5-methyl 2-naftylacetaat,
 methyl 5-methylthio 2-naftylacetaat,
 10 methyl 5-fluor 2-naftylacetaat,
 en
 methyl 5-chloor 2-naftylacetaat
 uit
 5-fluor 6-methyl 1-tetralon,
 15 5-methoxy 6-methyl 1-tetralon,
 5-chloor 6-methyl 1-tetralon,
 5.6-dichloor 1-tetralon,
 5-fluor 6-methoxy 1-tetralon,
 5-methoxy 6-fluor 1-tetralon,
 20 5.6-dimethyl 1-tetralon,
 5.6-dimethoxy 1-tetralon,
 5-chloor 6-methoxy 1-tetralon,
 5-methyl 6-chloor 1-tetralon,
 5-methyl 1-tetralon,
 25 5-methylthio 1-tetralon,
 5-fluor 1-tetralon,
 respectievelijk
 5-chloor 1-tetralon.

Voorbeeld II

- 30 Aan een oplossing van 1 chemisch equivalent
 trifenylfosfine in 30 ml benzeen voegt men 1 chemisch equivalent ethyl
 2-broom n-propionaat toe en men verhit het mengsel 24 uur aan een terug-
 vloeikoeler. Daarna wordt het reaktiemengsel gefiltreerd en wordt het
 onoplosbare materiaal gewonnen en aan 50 ml tetrahydrofuran toegevoegd.
 35 1 Equivalent natriummethoxyde wordt toegevoegd en het mengsel wordt ge-

roerd totdat zich een oplossing vormt. Aan het aldus bereide Wittig-reagens wordt 1 chemisch equivalent 5-methyl 2-tetralon toegevoegd en het verkregen mengsel wordt op temperaturen tussen 150 en 200°C verhit tot de voltooiing van de reactie blijkt uit een chromatoplaat. Het koele reactiemengsel wordt met hexaan aangewreven en het kristallijne trifenylfosfine-oxyde wordt afgefiltreerd. Het filtraat, dat 5-methyl 2.2(1'-carbethoxyeth 1'.1'-ylideen)tetralon bevat, wordt in vacuum geconcentreerd en het residu wordt met 5 % palladium-op-houtskoolkatalysator (100 mg/g ester) 5 uur op 180°C verhit, waarbij men ethyl 5-methoxy 2-naftyl α -methylacetaat verkrijgt.

Een suspensie van 1 g ethyl 5-methoxy 2-naftyl α -methylacetaat in 60 ml methanol wordt behandeld met een oplossing van 1 g kaliumcarbonaat in 6 ml water. Het mengsel wordt 1 uur aan een terugvloeiakoeler verhit, in ijs gekoeld en met water verdund. De vaste stof, die zich vormt, wordt door filtratie verzameld, met water gewassen en gedroogd, waarbij men 5-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur verkrijgt, dat uit een mengsel van aceton en hexaan wordt herkristalliseerd.

Op dezelfde wijze worden de volgende verbindingen bereid door toepassing van de bovengenoemde methoden met de geschikte uitgangsverbindingen:

5-methyl 2-naftylazijnzuur,
5-ethyl 2-naftylazijnzuur,
5-chloor 2-naftylazijnzuur,
5-chloor 2-naftyl α -methylazijnzuur,
5-methyl 2-naftyl α -methylazijnzuur,
5-fluor 2-naftyl α -methylazijnzuur,
en
5-ethoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur.

Voorbeeld III

Aan een mengsel van 22 g methyl 5-methyl 2-naftylacetaat, 2,5 g natriumhydride en 150 ml 1.2-dimethoxyethaan wordt 25 g methyljodide toegevoegd. Men laat het reactiemengsel verscheidene uren staan, waarna men het verdunt met ethanol gevolgd door water en extraheert met methyleenchloride. De extracten worden gecombineerd, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd.

en ingedampt, waarbij men methyl 5-methyl 2-naftyl α -methylacetast verkrijgt. Dit derivaat wordt met behulp van de in Voorbeeld II beschreven methode gehydrolyseerd, waarbij men 5-methyl 2-naftyl α -methylazijnzuur verkrijgt.

5-Methyl 2-naftyl α -ethylazijnzuur wordt bereid door toepassing van ethyljodide inplaats van methyljodide bij de bovenstaande methode.

Op dezelfde wijze worden

2-naftyl α -methylazijnzuur,

1-methyl 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-fluor 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5.6-dimethylthio 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-ethyl 2-naftyl α -ethylazijnzuur,

5-chloor 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-methyl 6-fluor 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-fluor 6-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-ethoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-trifluormethyl 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-isopropyl 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-chloor 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-methoxymethyleen 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-methylthio 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-ethylthio 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5-methyl 6-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur,

5.6-dimethyl 2-naftyl α -methylazijnzuur,

en

5.6-dichloor 3-methyl 2-naftyl α -methylazijnzuur

bereid uit de overeenkomstige methyl 2-naftylacetaatderivaten.

Voorbeeld IV

Aan een mengsel van 23 g ethyl 5-methoxy 2-naftylacetaat, 7 g natriummetaaldraad en 150 ml benzeen wordt 15 g ethylformiaat toegevoegd; het verkregen mengsel wordt 24 uur geroerd en daarna wordt 100 ml ethanol toegevoegd. Het reaktiemengsel wordt zuur gemaakt door toevoeging van 500 ml 1N zoutzuur en met benzeen geëxtraheerd.

De extracten worden gecombineerd, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. De benzeenoplossing, die ethyl 5-methoxy 2-naftyl α, α -hydroxymethyleenacetaat bevat, wordt met 2,4 g natriumhydride behandeld; vervolgens wordt het verkregen mengsel behandeld met 36g chloor en men laat het reaktiemengsel 2 uur bij 25°C staan, waarna men het indampt. Het residu, dat ethyl 5-methoxy 2-naftyl α -formyl α -chlooracetaat bevat, wordt in methyleenchloride opgenomen, met water tot neutraal gewassen, gedroogd, gefiltreerd en ingedampt. Het residu wordt opgenomen in 95 % azijnzuur, dat 20 g chroomtrioxyde bevat en men laat het verkregen mengsel 2 uur staan; vervolgens wordt het mengsel met water verdund en met methyleenchloride geextraheerd. De extracten worden gecombineerd, tot neutraal gewassen, gedroogd, gefiltreerd en ingedampt. Het residu, dat ethyl 5-methoxy 2-naftyl α -carboxy α -chlooracetaat bevat, wordt op 50°C verwarmd, waarbij men ethyl 5-methoxy 2-naftyl α -chlooracetaat verkrijgt. Deze verbinding wordt 2 uur met 10 g natriumhydroxyde en 200 ml ethanol aan een terugvloeikoeler verhit. Het gekoelde mengsel wordt aangezuurd door toevoeging van 1 N zoutzuur. Het verkregen produkt, methyl 5-methoxy 2-naftyl α -hydroxyacetaat, wordt afgescheiden door extracties met methyleenchloride. Het produkt wordt 8 uur bij kamertemperatuur geoxydeerd door behandeling met 2 mol. equivalent chroomtrioxyde en 8N zwavelzuur. Vervolgens wordt het reaktiemengsel met water verdund en met methyleenchloride geextraheerd; het extract wordt het water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt, waarbij men methyl 5-methoxy 2-naftyl α -oxoacetaat verkrijgt. Het laatstgenoemde produkt wordt met 31 g difluormethyleentriphenylfosforaan (bereid door reactie van natriumchloor-difluoracetaat met triphenylfosfine in diethylether) in 150 ml benzeen aan een terugvloeikoeler verhit en daarna onder vacuum gedestilleerd. Het destillaat wordt ingedampt, waarbij men methyl 5-methoxy 2-naftyl α, α -difluormethyleenacetaat verkrijgt.

Methyl 5-methyl α, α -chloorfluormethyleenacetaat wordt bereid door toepassing van 33 g chloorfluormethyleentriphenylfosforaan (bereid door reactie van natriumdichloorfluoracetaat met triphenylfosfine) inplaats van difluormethyleentriphenylfosforaan.

Aan een mengsel van 30 g methyl 5-methoxy 2-

naftyl α,α -hydroxymethyleenacetaat (bereid als hierboven beschreven) en 150 ml benzeen wordt 20 g fosforpentachloride toegevoegd; vervolgens wordt het reaktiemengsel 4 uur geroerd. Daarna wordt 100 ml pyridine toegevoegd, gevolgd door toevoeging van 500 ml water; het reaktiemengsel wordt gefiltreerd en het produkt wordt van het filtraat afgescheiden door extractie met methyleenchloride, waarbij men methyl 5-methoxy 2-naftyl α,α -chloormethyleenacetaat verkrijgt.

Op dezelfde wijze wordt methyl 5-methylthio 2-naftyl α,α -chloormethyleenacetaat uit methyl 5-methylthio 2-naftyl α,α -hydroxymethyleenacetaat bereid.

Voorbeeld V

Een mengsel van 22 g methyl 5-methoxy 2-naftylacetaat, 10 g natriummethoxyde, 6 g paraformaldehyd en 200 ml dimethylsulfoxyde wordt 18 uur bij 25°C geroerd; het reaktiemengsel wordt aangezuurd door toevoeging van 250 ml 1N zoutzuur en met methyleenchloride geextraheerd. De extracten worden gecombineerd, gewassen, gedroogd, gefiltreerd en ingedampt, waarbij men een mengsel van methyl 5-methoxy 2-naftyl α,α -methyleenacetaat en methyl 5-methoxy 2-naftyl α -hydroxymethylacetaat verkrijgt. De twee produkten worden door chromatografie op aluminiumoxyde en elueren met een mengsel van methanol en diethylether gescheiden; de frakties worden geïdentificeerd door ultraviolet spectroscopie.

Een mengsel van 23 g methyl 5-methoxy 2-naftyleen α,α -methyleenacetaat, 23 g dijoodmethaan, 19,6 g zink-koperkoppel (bestaande uit 19,5 g zink en 0,1 g koper) en 500 ml diethylether wordt 6 uur aan een terugvloeiakoeler verhit en daarna gekoeld en gefiltreerd. Het filtraat wordt met 0,1N zoutzuur gewassen, met water tot neutraal gewassen, gedroogd en ingedampt, waarbij men methyl 5-methoxy 2-naftyl α,α -ethyleenacetaat verkrijgt.

Voorbeeld VI

Deel A

Een mengsel van 24,4 g ethyl 5-methoxy 2-naftylacetaat, 2,4 g natriumhydride en 100 ml diethylcarbonaat wordt 4 uur bij 20°C geroerd. Het produkt, diethyl 5-methyl 2-naftylmalonaat, (afgescheiden door extractie met methyleenchloride) wordt toegevoegd aan

125 ml 1.2-dimethoxyethaan, dat 33 g kalium tert.butoxyde bevat; men laat het mengsel 4 uur bij 60°C staan waarbij men chloordifluormethaan continu in het mengsel laat borrelen nadat dit aanvankelijk is verzadigd. Het mengsel wordt met waterig oxaalzuur geneutraliseerd en het produkt, diethyl 5-methyl 2-naftyl α -difluormethylmalonaat, wordt afgescheiden door extractie met methyleenchloride,

Deel B

Daarna wordt het produkt gehydrolyseerd door verhitten aan een terugvloeikoeler in 250 ml methanol, die 5 g kaliumhydroxyde en 5 ml water bevat. Het gekoelde hydrolysemengsel wordt met oxaalzuur aangezuurd en het produkt, 5-methyl 2-naftyl α -difluormethylmalonzuur, wordt met methyleenchloride geextraheerd. Het gedroogde produkt wordt gedecarboxyleerd door 6 uur verhitten op 100°C, waarbij men 5-methyl 2-naftyl α -difluormethylazijnzuur verkrijgt.

Voorbeeld VII

Deel A

Een mengsel van 26 g 5-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur, 200 ml ijsazijn en 2 ml 48 % broomwaterstofzuur wordt 2 uur aan een terugvloeikoeler verhit. Het mengsel wordt met 1 l water verdund en met methylchloride geextraheerd. De extracten worden gecombineerd, met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en ingedampt, waarbij men 5-hydroxy 2-naftyl α -methylazijnzuur verkrijgt.

Deel B

Het bovengenoemde produkt wordt toegevoegd aan een mengsel van 150 ml dioxaan en 150 ml waterig 20 % natriumhydroxyde. Het verkregen mengsel wordt op 65°C verwarmd en met chloordifluormethaan verzadigd. Men laat het verkregen mengsel 2 uur staan, terwijl men er continu chloordifluormethaan in laat borrelen. Daarna wordt het gekoelde reaktiemengsel door toevoeging van waterig 1N zoutzuur aangezuurd en met diethylether geextraheerd. De extracten worden gecombineerd, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en ingedampt, waarbij men 5-difluormethoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur verkrijgt. Dit zuur wordt bij kamertemperatuur bij aanwezigheid van boortrifluoride, met methanol veresterd.

Men laat een mengsel van 23 g methyl 5-hydroxy

2-naftyl α -methylacetaat, 25 g chloormethoxymethaan en 500 ml dimethylformamide 12 uur bij kamertemperatuur staan. Het reactiemengsel wordt onder verlaagde druk ingedampt, waarbij men 5-methoxymethyloxy 2-naftyl α -methylacetaat verkrijgt.

Methyl 5-methoxymethylthio 2-naftyl α -methylacetaat wordt bereid door methyl 5-thio 2-naftyl α -methylacetaat bij de bovenstaande werkwijze toe te passen.

Een mengsel van 500 ml benzeen en 25 g 4-methoxy 2.6-dihydropyran wordt gedroogd door afdestilleen van 50 ml. Aan het verkregen, gekoelde mengsel worden 2 g paratolueensulfonylchloride en 26,6 g methyl 5-hydroxy 2-naftyl α -difluormethylacetaat toegevoegd; het verkregen mengsel wordt 24 uur bij 25°C geroerd. Het mengsel wordt geneutraliseerd door toevoeging van waterig 5 % natriumbicarbonaat. Het verkregen mengsel wordt met methylacetaat geextraheerd. De extracten worden gecombineerd, met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en ingedampt, waarbij men methyl 5-(4'-methoxytetrahydropyran 4'-yloxy)2-naftyl α -difluormethylacetaat verkrijgt.

Op dezelfde wijze wordt methyl 5-tetrahydropyran 2'-yloxy 2-naftyl α -difluormethylacetaat bereid door toepassing van dihydropyran inplaats van 5-methoxydihydropyran bij de bovenstaande methode.

Voorbeeld VIII

Methyl 5-hydroxy 2-naftylacetaat wordt verthioetherd door het toe te voegen aan een mengsel van 50 g methylmercaptan en 1 ml sterk zwavelzuur, het mengsel wordt onder druk 12 uur op 180°C verhit. Het mengsel wordt gekoeld, met 150 ml benzeen verdund, met water tot neutraal gewassen boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het residu wordt 1 uur in 200 ml methanol, die 10 g natriummethoxyde bevat, aan een terugvloeiakoeler verhit. Het produkt wordt met methyleenchloride geextraheerd. De extracten worden gecombineerd, gewassen, gedroogd en ingedampt, waarbij men methyl 5-methylthio 2-naftylazijnzuur verkrijgt.

door toepassing van ethylmercaptan, isopropylmercaptan of pentylmercaptan met methyl 5-hydroxy 2-naftylacetaat in de bovenstaande werkwijze verkrijgt men methyl 1-ethylthio 2-naftylacetaat, methyl 1-isopropylthio 2-naftylacetaat of methyl 1-pentylthio 2-naftyl-

acetaat.

Door behandeling van 25 g methyl 6-methoxy 5-hydroxy 2-naftylacetaat met 10 ml methylmercaptan op de hierboven beschreven wijze, verkrijgt men 6-methoxy 5-methylthio 2-naftylacetaat.

Voorbeeld IX

Men laat chloorgas bij aanwezigheid van licht borrelen door een mengsel van 23 g methyl 5-methyl 2-naftyl α -methylacetaat en 1 g fosforpentachloride in 200 ml tetrachloorkoolstof tot 21,3 g chloor is opgenomen. Het reaktiemengsel wordt met 200 ml pyridine verdund, gefiltreerd, verder met 500 ml ether verdund, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd, ingedampt en gedestilleerd, waarbij men methyl 6-trichloormethyl 2-naftyl α -methylacetaat verkrijgt (geïdentificeerd door kernmagnetische resonantie). Het bovengenoemde produkt wordt daarna in een mengsel van 500 ml chloorbenzeen en 17,9 g antimonyltrifluoride aan een terugvloeiakoeler verhit. Het gekoelde reaktiemengsel wordt met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt, waarbij men methyl 5-trifluormethyl 2-naftyl α -methylacetaat verkrijgt.

Op dezelfde wijze wordt methyl 5-trifluormethyl 2-naftylacetaat uit methyl 5-methyl 2-naftylacetaat bereid.

Voorbeeld X

Een suspensie van 2,4 g natriumhydride en 50 ml benzeen wordt toegevoegd aan een mengsel van 23 g 5-methoxy 2-naftyl-azijnzuur en 450 ml benzeen. Het verkregen mengsel wordt 4 uur geroerd. Het mengsel wordt tot 0°C afgekoeld en er wordt 19 g oxalylchloride toegevoegd; na de toevoeging laat men het mengsel 4 uur staan, waarna men het indampt. Het residu wordt gekoeld, toegevoegd aan 75 ml benzeen en na 8 uur met ammoniak verzadigd. Dit mengsel wordt ingedampt. Het residu wordt in methyleenchloride opgenomen, met water tot neutraal gewassen, gedroogd, gefiltreerd en ingedampt, waarbij men 5-methoxy 2-naftylaceetamide verkrijgt.

Op dezelfde wijze worden

N-methyl 5-methoxy 2-naftyl α -methylaceetamide,
N,N-dimethyl 5-methoxy 2-naftyl α -methylaceetamide,
N-ethyl 5-methoxy 2-naftyl α -methylaceetamide,

N.N-Ethyl 5-methoxy 2-naftyl α -methylacetamide,
 N-(5-methoxy 2-naftyl α -methylacetyl)pyrrolidine,
 N-(5-methoxy 2-naftyl α -methylacetyl)piperidine,
 N-(5-methoxy 2-naftyl α -methylacetyl)morfoline,
 5 N-(5-methoxy 2-naftyl α -methylacetyl)piperazine,
 en

N-(5-methoxy 2-naftyl α -methylacetyl) 4'-ethylpiperazine
 met behulp van de bovenstaande methode bereid door ammoniak te vervangen
 door methylamine, dimethylamine, ethylamine, diethylamine, pyrrolidine,
 10 piperidine, morfoline, piperazine, respectievelijk 4-ethylpiperazine.

Voorbeeld XI

Men laat een mengsel van 32 g methyl 5-difluor-
 methoxy 2-naftyl α -difluormethylacetaat, 10 g natriummethoxyde, 14 g
 hydroxylaminehydrochloride en 500 ml methanol 16 uur staan. Daarna wordt
 15 het mengsel gefiltreerd en ingedampt. Het residu wordt door toevoeging
 van waterig 1N zoutzuur geneutraliseerd en met ether geëxtraheerd.
 Daarna wordt de etheroplossing met water gewassen, gedroogd en ingedampt,
 waarbij men 5-difluormethyl 2-naftyl α -difluormethylaceethydroxamine-
 zuur verkrijgt.

Voorbeeld XII

Aan een oplossing van 4 g natriumhydroxyde in
 500 ml methanol wordt 24,6 g 5-methoxy 2-naftylazijnzuur toegevoegd.
 Vervolgens wordt het mengsel ingedampt, waarbij men natrium 5-methoxy
 2-naftylacetaat verkrijgt.

25 Door toepassing van kaliumhydroxyde, diethyl-
 amine, lysine, cafeïne of procaine inplaats van natriumhydroxyde bij de
 bovenstaande methode, verkrijgt men het kalium-, triethylamine-, lysine-,
 cafeïne- of procainezout van 5-methoxy 2-naftylazijnzuur.

30 Met behulp van bovenstaande werkwijze worden de
 additiezouten van de andere volgens de methoden van de uitvinding bereide
 2-naftylazijnzuurderivaten verkregen.

Voorbeeld XIII

Een mengsel van 2,2 g 5-hydroxy 2-naftyl
 α -methylazijnzuur, 50 ml azijnzuuranhydride en 100 mg p-tolueensulfon-
 35 -zuur wordt 4 uur bij 50°C geroerd. Het mengsel wordt ingedampt, water wordt

toegevoegd en het mengsel wordt geëxtraheerd met diethylether, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampd, waarbij men 5-acetoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur verkrijgt.

Voorbeeld XIV

5 Een mengsel van 2,3 g van de enantiomorfen van 5-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur, 2,9 g cinchonidine en 50 ml methanol wordt 2 uur geroerd; daarna laat men het mengsel staan totdat de kristallisatie voltooid is. De kristallen worden afgefiltreerd en met methanol gewassen. De kristallen worden uit methanol herkristalliseerd, gefiltreerd, gewassen en gedroogd. De zuivere kristallen worden aan 60 ml 0,2 N zoutzuur toegevoegd. Het verkregen mengsel wordt 2 uur geroerd en daarna met diethylether geëxtraheerd. De extracten worden gecombineerd, met water tot neutraal gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampd, waarbij men één enantiomorf verkrijgt van 5-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur (de optische rotatie wordt door polarimetrie bepaald). De filtraten van de bovengenoemde filtreerbewerkingen worden met waterig verdund zoutzuur aangezuurd en het produkt wordt door extractie met diethylether afgescheiden, waarbij men de andere enantiomorf van 5-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur verkrijgt.

Voorbeeld XV

20 De analgetische werking van 5-methoxy 2-naftylazijnzuur werd vergeleken met die van aspirine en fenylbutazon. De toegepaste proef was gebaseerd op de proef van Randall & Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn 111, 409 - 419 (1957) en bestond uit orale toediening door "vetmesten" van 100 mg/kg lichaamsgewicht van de analgetische verbinding met water (20 mg/kg lichaamsgewicht) aan 8 mannelijke ratten, die tussen 120 en 200 g wogen. Een vergelijkingsgroep ontving een equivalent volume water. 1 Uur na de toediening van de verbinding werd 0,10 ml van een 20 % gistsuspensie (Red Star Brand, primary dry type 600 in 0,9 % zoutoplossing) geïnjecteerd in een gebied onder de zool van de linker achterpoot van elke rat in de met het geneesmiddel behandelde groep en de vergelijkingsgroep. Het doel van de injectie was het opwekken van de vorming van een ontstekingsoedeem.

35 1 Uur na de injectie van de gist werden de vergelijkingspoot en de door gist ontstoken poot van elke rat in de met

medicijn behandelde groep en in de vergelijkingsgroep onderaanvlijd...
aan het zooloppervlak samengeperst door een tap met een oppervlak van
ca 9 mm², die was bevestigd aan een kracht-verplaatsings-apparaat
(model FT03 Grass) die met een constante snelheid werd aangestreven.

- 5 De geïnduceerde druk werd op een registreertoestel met een strook gere-
gistreerd. Wanneer een pijnreactie bij de rat werd opgewekt door de
toepassing van druk werd de hoeveelheid druk geregistreerd, de druk wa-
10 geregistreerd in papierdrukeenheden (0 - 100). Het verschil tussen de
hoeveelheid druk, die nodig is voor het opwekken van een pijnreactie
tussen de vergelijkingspoot en de ontstoken poot bij de met geneesmiddel
behandelde groep ratten en de vergelijkingsgroep ratten, dient als index
van de analgetische werking. De mate van analgetische werking bij ratten
wordt uitgedrukt in percenten met betrekking tot die van de ontstoken en
15 de niet-ontstoken poot $\left[\frac{\text{Drukeenheden voor het opwekken van pijn in de}}{\text{ontstoken poot} / \text{drukeenheden voor het opwekken van pijn in de vergelijkings-}} \right] \times 100$. De resultaten zijn in de onderstaande Tabel samengevat,

Mate van analgesie in % met betrekking
tot de vergelijkingsdieren

20	Toegediende dosis in mg/kg	5-methoxy- 2-naftyl- azijnzuur	Aspirine	fenylbutazon
	0	44	44	41
	30	—	—	66
	90	—	—	78
25	100	101	62	—

Voorbeeld XVI

30	Bestanddelen	Hoeveelheid per tablet, mgs
	5-methyl 2-naftylazijnzuur	10
	maizetmeel	200
	sucrose	40

De bovengenoemde bestanddelen worden grondig
gemengd en tot tabletten met één inkeping geperst, waarbij elke 3 - 4 uur
— één tablet wordt toegediend.

Voorbeeld XVII

Bestanddelen	Hoeveelheid per tablet, mgs
5-methoxy 2-naftylazijnzuur	5
maïszetmeel	100
lactose	393
magnesiumstearaat	2

De bovengenoemde bestanddelen worden innig gemengd en tot tabletten met één inkeping geperst.

Voorbeeld XVIII

Bestanddelen	Hoeveelheid per capsule, mgs
5-methylthio 2-naftyl α -methyl- azijnzuur	15
lactose	235

De bovengenoemde bestanddelen worden gemengd en in een harde gelatine capsule No. 1 gebracht.

CONCLUSIES

1. Verbindingen van de formules 1 en 2, waarin van de groepen R_1 en R_2 de ene groep waterstof en de andere waterstof, een methyl-, ethyl- of difluormethylgroep voorstelt; of R_1 en R_2 tezamen methyleen, halogeenmethyleen of ethyleen voorstellen; R_3 alkyl-, trifluormethyl-, fluor, chloor, hydroxy, een gebruikelijke hydrolyseerbare ester, een oxyether of thioethergroep voorstelt; R_4 en R_5 elk een alkylgroep, fluor, chloor, hydroxy, een gebruikelijke, hydrolyseerbare ester, oxyether- of thioethergroep voorstellen, op voorwaarde dat wanneer van R_4 of R_5 de ene een hydroxy-, oxyether- of thioethergroep is, de andere de identieke groep of een alkylgroep, fluor, chloor of een gebruikelijke hydrolyseerbare ester voorstelt; alsmede de overeenkomstige amiden, esters, hydroxaminezuren en farmaceutisch aanvaardbare additiezouten ervan.

2. Verbindingen van de formule 1 of 2, volgens conclusie 1, waarin van de groepen R_1 en R_2 de ene waterstof en de andere waterstof, een methyl-, ethyl- of difluormethylgroep is, of R_1 en

R₂ tezamen methyleen of difluormethyleen voorstellen;

R₃ fluor, chloor, een methyl-, ethyl-, isopropyl-, trifluormethyl-, acetoxy-, methoxy-, difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxy-tetrahydropyran 4'-yloxy-, methylthio-, difluormethylthio- of methoxy-methylthiogroep voorstelt;

R₄ en R₅ elk een methyl-, ethyl-, isopropyl-, groep, fluor, chloor, een acetoxy-, methoxy-, difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxy-tetrahydropyran 4'-yloxy-, methylthio-, difluormethylthio- of methoxy-methylthiogroep voorstellen, op voorwaarde dat wanneer van de groepen R₄ of R₅ de ene een methoxy-, difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxytetrahydropyran 4'-yloxy-, methylthio-, difluormethylthio- of methoxymethylthiogroep voorstelt, de andere de identieke groep is of een methyl-, ethyl-, isopropylgroep, fluor, chloor of acetoxygroep voorstelt,

alsmede de overeenkomstige amiden, esters, hydroxaminezuren en farmaceutisch aanvaardbare additieozouten daarvan.

3. Verbindingen volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat van R₁ en R₂ de ene waterstof is en de andere waterstof, een methyl- of difluormethylgroep is, of R₁ en R₂ tezamen methyleen of difluormethyleen voorstellen.

4. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat zij 5-methyl 2-naftylazijnzuur is.

5. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat zij 5-methoxy 2-naftylazijnzuur is.

6. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat zij 5-chloor 2-naftylazijnzuur is.

7. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat zij 5-trifluormethyl 2-naftylazijnzuur is.

8. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat zij 5-methylthio 2-naftylazijnzuur is.

9. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat zij 5-methyl 2-naftyl α -methylazijnzuur is.

10. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat zij 5-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur is.

11. Verbinding volgens conclusie 3,

met het kenmerk, dat zij 5-chloor 2-naftyl α -methylazijnzuur is.

12. Verbinding volgens conclusie 3,

met het kenmerk, dat zij 5-trifluormethyl 2-naftyl α -naftylazijnzuur is.

13. Verbinding volgens conclusie 3,

met het kenmerk, dat zij 5-methylthio 2-naftyl α -methylazijnzuur is.

14. Werkwijze ter behandeling van ontsteking,

pijn, pyrexia en pruritis, met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis toedient van een verbinding, zoals

a) een zuur van een van de formules 1 of 2, waarin van de groepen R_1 en R_2 de ene groep waterstof voorstelt en de andere waterstof, een methyl-, ethyl- of difluormethylgroep voorstelt, of R_1 en R_2 tezamen methyleen, halogeennethyleen of ethyleen voorstellen;

R_3 fluor, chloor, alkyl-, trifluormethyl-, hydroxy- een gebruikelijke hydrolyseerbare ester-, oxyether- of thioethergroep voorstelt en

R_4 en R_5 elk fluor, chloor, alkyl-, hydroxy-, een gebruikelijke hydrolyseerbare ester-, oxyether- of thioether groep voorstellen, op voorwaarde dat, wanneer van R_4 of R_5 de ene een hydroxy-, oxyether- of thioethergroep is, de andere de identieke groep of fluor, chloor,

alkyl of gebruikelijke hydrolyseerbare ester voorstelt of

b) de overeenkomstige amiden, esters, hydroxaminezuren en farmaceutisch aanvaardbare additieozouten daarvan.

15. Werkwijze volgens conclusie 14,

met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis toedient van een verbinding zoals

a) een zuur van een van de formules 1 of 2, waarin van de groepen R_1 en R_2 de ene groep waterstof voorstelt en de andere waterstof, een methyl-, ethyl- of difluormethylgroep voorstelt, of R_1 en R_2 tezamen methyleen of difluormethyleen voorstellen;

R_3 een methyl-, ethyl-, isopropyl-, fluor-, chloor-, trifluormethyl-, acetoxy-, methoxy-, difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxytetrahydropyran 4'-yloxy-, methylthio-, difluormethylthio-, of methoxymethylthiogroep voorstelt;

R_4 en R_5 elk een methyl-, ethyl-, isopropyl-, fluor-, chloor-, acetoxy-, methoxy-, difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxytetrahydropyran

4'-yloxy-, methylthio-, difluormethylthio- of methoxymethylthiogroep voorstellen, op voorwaarde dat, wanneer van R₄ of R₅ de ene een methoxy-, difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxytetrahydropyran 4'-yloxy-, methylthio- difluormethylthio- of methoxymethylthiogroep voorstelt, de andere de identieke groep of methyl-, ethyl-, isopropyl-, fluor-, chloor- of acetoxygroep voorstelt of

b) de overeenkomstige amiden, esters, hydroxaminezuren en farmaceutisch aanvaardbare additiezouten daarvan.

16. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-methyl 2-naftylazijnzuur toedient.

17. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-methoxy 2-naftylazijnzuur toedient.

18. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-chloor 2-naftylazijnzuur toedient.

19. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-trifluor-methyl 2-naftylazijnzuur toedient.

20. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-methylthio 2-naftylazijnzuur toedient.

21. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-methyl 2-naftyl α -methylazijnzuur toedient.

22. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-methoxy 2-naftyl α -methylazijnzuur toedient.

23. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-chloor 2-naftyl α -methylazijnzuur toedient.

24. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-trifluor-methyl 2-naftyl α -methylazijnzuur toedient.

25. Werkwijze volgens conclusie 15,
met het kenmerk, dat men een therapeutisch werkzame dosis 5-methylthio
2-naftyl α -methylazijnzuur toedient.

26. Werkwijze ter bereiding van de farmaccu-
tisch preparaat voor het behandelen van ontsteking, pijn, koorts en juk,
met het kenmerk, dat men een verbinding volgens een van de conclusies
1 - 13 in een voor de betreffende toepassing geschikte vorm brengt.

27. Werkwijze ter bereiding van een farmaceu-
tisch preparaat voor het behandelen van ontsteking, pijn, koorts en
jenk, met het kenmerk, dat men in een dosering tussen 0,01 en ongeveer
20 mg/kg lichaamsgewicht een verbinding daarin opneemt, zoals
a) een zuur van een van de formules 1 of 2, waarin
van de groepen R_1 en R_2 de ene groep waterstof en de andere waterstof,
een methyl-, ethyl- of difluormethylgroep voorstelt, of R_1 en R_2
tezamen methyleen of difluormethyleen voorstellen;

R_3 een methyl-, ethyl-, isopropyl-, fluor-, chloor-, trifluormethyl-,
acetoxy-, methoxy-, difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxytetra-
hydropyran 4'-yloxy-, methylthio-, difluormethylthio- of methoxymethyl-
thiogroep voorstelt;

R_4 en R_5 elk een methyl-, ethyl-, isopropyl-, fluor-, chloor-, acetoxy-,
methoxy-, difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxytetrahydropyran
4'-yloxy-, methylthio-, difluormethylthio- of methoxymethylthiogroep
voorstellen, op voorwaarde dat, wanneer van R_4 of R_5 de ene een methoxy-,
difluormethoxy-, methoxymethyloxy-, 4'-methoxytetrahydropyran 2'-yloxy-,
methylthio-, difluormethylthio- of methoxymethylthiogroep is, de andere
de identieke groep of een methyl-, ethyl-, isopropyl-, fluor-, chloor-
of acetoxygroep voorstelt of

b) de overeenkomstige amiden, esters, hydroxyaminezuren en farmaceutisch
aanvaardbare additiezouten daarvan en een niet-giftige farmaceutisch
aanvaardbare drager opneemt.

28. Werkwijze ter bereiding van verbindingen
van de formules 1 en 2, waarin van de groepen R_1 en R_2 de ene groep
waterstof voorstelt en de andere waterstof, een methyl- of ethylgroep
is;

R_3 een alkyl-, trifluormethyl-, fluor-, chloor-, hydroxy-, gebruikelijke

hydrolyseerbare ester-, oxyether- of thioethergroep voorstelt en R_4 en R_5 elk een alkyl-, fluor-, chloor-, hydroxy-, een gebruikelijke hydrolyseerbare ester-, oxyether- of thioethergroep voorstellen, op voorwaarde dat wanneer van R_4 of R_5 de ene een hydroxy-, oxyether- of thioethergroep is, de andere de identieke groep of fluor, chloor of een gebruikelijke hydrolyseerbare ester voorstelt, met het kenmerk, dat men.

a) de overeenkomstig gesubstitueerde verbindingen van de formules g en h, waarin R_3 , R_4 en R_5 de hierboven aangegeven betekenis hebben, behandelt met een 1-alkoxycarbonylalkylideentrifenyfosforaan, waarbij men het overeenkomstige 2.2(1-alkoxycarbonylalkylideen)tetraline verkrijgt en

b) het verkregen tetraline met palladium-op-houtskoolkatalysator verhit op een temperatuur tussen 175 - 225°C.

29. Werkwijze volgens conclusie 28, met het kenmerk, dat van de groepen R_1 en R_2 de ene groep waterstof is en de andere waterstof of methyl voorstelt;

R_3 een methyl-, ethyl-, isopropyl-, fluor-, chloor-, trifluormethyl-, methoxy-, difluormethoxy-, methylthio- of difluormethylthiogroep voorstelt;

R_4 en R_5 elk een methyl-, ethyl-, isopropyl-, fluor-, chloor-, methoxy-, difluormethoxy-, methylthio- of difluormethylthiogroep voorstellen, op voorwaarde dat wanneer van R_4 en R_5 de ene een methoxy-, difluormethoxy-, methylthio- of difluormethylthiogroep voorstelt, de andere de identieke groep of een methyl-, ethyl-, isopropylgroep, fluor of chloor voorstelt en

het 1-alkoxycarbonylalkylideentrifenyfosforaan 1-alkoxycarbonylethylideentrifenyfosforaan of 1-alkoxycarbonylmethyleentrifenyfosforaan is.

30. Werkwijze ter bereiding van verbindingen van de formules b en d, waarin R_3 een alkyl-, trifluormethyl-, fluor-, chloor-, gebruikelijke hydrolyseerbare ester-, oxyether- of thioethergroep voorstelt en R_4 en R_5 elk een alkyl-, fluor-, chloor-, gebruikelijke hydrolyseerbare ester-, oxyether of thioethergroep voorstellen, op voorwaarde dat wanneer van R_4 en R_5 de ene een oxyether- of thioethergroep voorstelt, de andere de identieke groep is of een alkyl-, fluor-,

chloor- of gebruikelijke hydrolyseerbare estergroep,
met het kenmerk, dat men

- a) de verbindingen van de formules a en c, waarin R_3 , R_4 en R_5 de hierboven aangegeven betekenis hebben, behandelt met een dialkylcarbonaat bij aanwezigheid van een alkalimetaalhydride, waarbij men het overeenkomstige 2-alkoxycarbonylderivaat verkrijgt van de formules a en c
- b) de verkregen 2-alkoxycarbonylderivaten van de formules a en c behandelt met een alkalimetaalhydride en vervolgens met een α -halogeenzaurester, waarbij men de overeenkomstige 2-alkoxycarbonyl 2-(alkoxycarbonylmethyl)derivaten verkrijgt van de formules a en c;
- c) de verkregen 2-alkoxycarbonyl 2-(alkoxycarbonylmethyl)derivaten van de formules a en c behandelt met waterig zuur, waarbij men de overeenkomstige 2-(carboxymethyl)derivaten van de formules a en c verkrijgt;
- d) het verkregen 2-(carboxymethyl)derivaat van de formules a en c reduceert met een reductiemiddel, waarbij men de overeenkomstige 1-hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuurderivaten verkrijgt;
- e) het verkregen 1-hydroxy 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuurderivaat hydrogenolyseert door behandeling met waterstof bij aanwezigheid van een hydrogeneringskatalysator, waarbij men de overeenkomstige 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuurderivaten verkrijgt;
- f) het verkregen 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuurderivaat verestert met veresterende middelen, waarbij men het overeenkomstige 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuuresterderivaat verkrijgt;
- g) het verkregen 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuuresterderivaat dehydrogeneert met dehydrogenerende middelen, waarbij men de overeenkomstige esterderivaten van de formules b en d verkrijgt en
- h) de verkregen esterderivaten van de formules b en d met hydrolyserende middelen hydrolyseert.

31. Werkwijze volgens conclusie 30,
met het kenmerk, dat R_3 een methyl-, ethyl-, trifluormethyl-, fluor-, chloor-, methoxy-, methoxymethyloxy-, difluormethoxy-, 4'-alkoxytetrahydropyran 4'-yloxy-, methylthio-, methoxymethylthio- of difluomethylthiogroep voorstelt en R_4 en R_5 elk een methyl-, ethyl-, fluor-, chloor-, methoxy-, methoxymethyloxy-, difluormethoxy-, 4'-alkoxytetrahydropyran 4'-yloxy-, methylthio-, methoxymethylthio- of difluomethylthiogroep

5 voorstellen, op voorwaarde dat, wanneer van R_4 en R_5 de ene een methoxy-, methoxymethyloxy-, difluormethoxy-, 4'-alkoxytetrahydropyran 4'-yloxy-, methylthio-, methoxymethylthio- of difluormethylthiogroep is, de andere de identieke groep of een methyl-, ethyl-, fluor- of chloorgroep voorstelt.

32. Werkwijze volgens conclusie 31,

met het kenmerk, dat in

trap a) het dialkylcarbonaat dimethyl- of diethylcarbonaat is en het alkalimetaalhydride natriumhydride is;

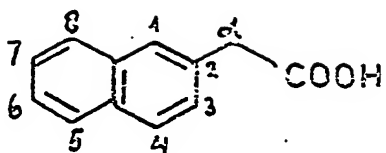
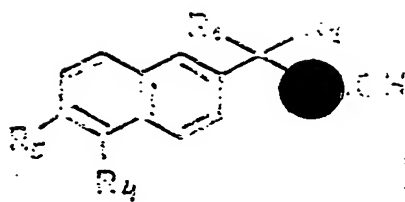
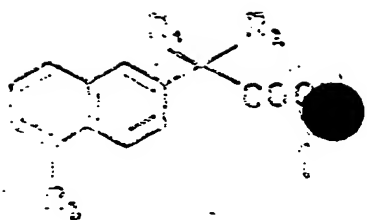
10 in trap b) het alkalimetaalhydride natriumhydride is en de α -halogeenzaijnzsurester een α -chlooraizijnzuur- of α -broomaizijnzsurester is;

in trap d) het reductiemiddel natriumboorhydride, lithiumboorhydride, of waterstof is bij aanwezigheid van een platina-katalysator en

15 in trap g) het hydrogeneringsmiddel bestaat uit verhitten met een palladium-op-houtskoolkatalysator.

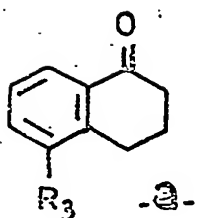
33. Werkwijzen in hoofdzaak als beschreven in de beschrijving en/of de voorbeelden.

34. Gevormde therapeutische preparaten, verkregen volgens de werkwijze van conclusie 26 of 27.

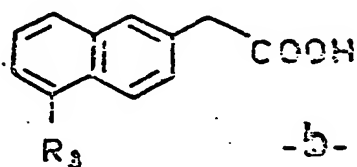


3

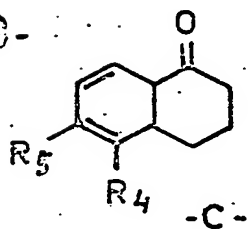
-A-



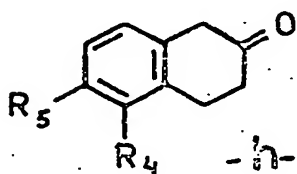
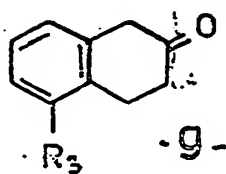
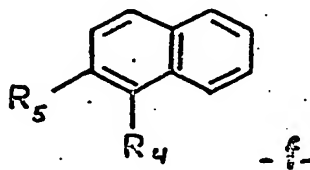
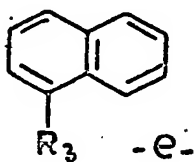
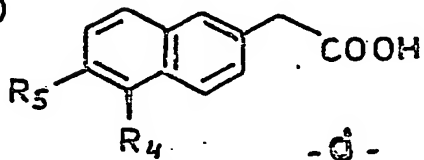
(verschiedene trappen)



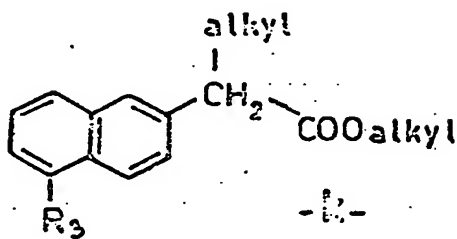
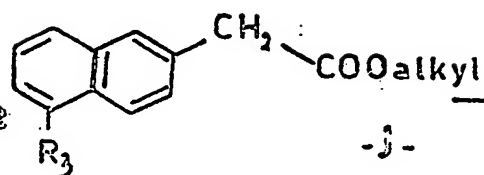
-B-



(verschiedene trappen)



-C-



6809942

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.